

Enfermedad de Graves-Basedow en la infancia y la adolescencia: aspectos clinicobiológicos en 49 casos

C. Pavía Sesma, J. Villanueva Lamas, M. Torres Lacruz, C. Valls Tolosa, F. Rodríguez Hierro, M.R. Martín Ramos^a, S. Mañé Herrero^b y J. Cedó Rigalt^b

Sección de Endocrinología. Unitat Integrada Hospital Sant Joan de Déu/Hospital Clínic y Laboratorio Hormonal. Hospital Sant Joan de Déu. ^aHospital de Nens de Barcelona. ^bCentre de Medicina Diagnòstica. Barcelona.

(An Esp Pediatr 2000; 53: 6-11)

Fundamento

La enfermedad de Graves-Basedow es rara en la infancia y la adolescencia.

Pacientes y métodos

Se han evaluado 6 niños y 43 niñas, con edades comprendidas entre 2 y 18 años. Todos presentaban un bocio difuso y sintomatología de hipertiroidismo. Las concentraciones de T₄, FT₄, T₃ y TSH se determinaron por radioinmunoanálisis con diferente sensibilidad a lo largo del tiempo y los anticuerpos, por hemaglutinación. Todos fueron tratados con fármacos antitiroideos.

Resultados

En 5 casos se detectó un aumento de la velocidad de crecimiento y en otros 5 había una asociación con otras autoinmunopatías. El índice de Quetelet estaba entre los percentiles 90 y 97 en 5 casos, y entre 3 y 10 en 8 casos. Los resultados bioquímicos fueron: T₄ 282,41 ± 1,1 nmol/l; FT₄ 62,98 ± 1,1 pmol/l; T₃ 4,92 ± 0,07 nmol/l; TSH < 0,002 mU/l. Los valores de TSI/TRAb fueron 33,23 ± 1,95 U/l. Se han obtenido 4 remisiones totales y una parcial. En 4 ocasiones se recurrió a cirugía y 8 pacientes recibieron ¹³¹I.

Conclusiones

Se han obtenido pocas remisiones con el tratamiento médico y el radioyodo parece ser una terapéutica alternativa.

Palabras clave:

Hipertiroidismo. Graves-Basedow. Radioyodo.

GRAVE'S DISEASE IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE: CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS IN 49 PATIENTS

Introduction

Graves' disease is rare in childhood and adolescence.

Patients and methods

Six boys and 43 girls between the ages of 2 and 18 years were evaluated. All presented diffuse goiter and sympto-

matology of hyperthyroidism. Concentrations of T₄, FT₄, T₃ and TSH were determined by RIA with various sensitivities during the study. Thyroid antibodies were determined by hemagglutination. All patients were treated with antithyroid drugs.

Results

In five patients, growth velocity increased. In a further five patients association with other autoimmune diseases was detected. Quetelet's index was between the 90th and 97th percentiles in five patients and between 3th and 10th in eight. Biochemical results were as follows: T₄: 282.41 ± 1.1 nmol/l; FT₄: 62.98 ± 1.1 pmol/l; T₃: 4.92 ± 0.07 nmol/l and TSH: > 0.002-0.001 mU/l. Values of TSI/TRAb were 33.23 ± 1.95 U/l. Four total remissions and 1 partial remission were observed. Four patients underwent surgery and eight received radioiodine.

Conclusions

Few remissions were obtained with medical treatment. Radioiodine seems to be a therapeutic alternative.

Key words:

Hyperthyroidism. Graves' disease. Radioiodine.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves-Basedow es una entidad nosológica rara en la infancia y la adolescencia. Su incidencia oscila desde el 0,1 en los niños hasta un 3,0 por 100.000 en los adolescentes. El comienzo antes de los 5 años es extremadamente raro y sólo el 10% de los pacientes tienen edades inferiores a los 10 años. Entre los 11 y los 15 años la prevalencia es similar para los dos sexos, mientras que en la adolescencia las mujeres tienden a predominar¹.

Existen pocos estudios sobre las características clínicas al inicio de la enfermedad y su tratamiento es aún hoy tema de controversia².

Correspondencia: Dr. C. Pavía. Sección de Endocrinología. Unitat Integrada Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Recibido en febrero de 2000. Aceptado para su publicación en mayo de 2000.

En este trabajo presentamos un estudio retrospectivo de nuestra casuística.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han estudiado un total de 49 pacientes, 43 niñas y 6 niños, cuyo rango de edad cronológica oscilaba entre 2 y 18 años, visitados a lo largo de los últimos 10 años. De ellos, 24 estaban en situación prepuberal, 4 en estadio II, 4 en estadio III, 6 en estadio IV y 11 en estadio V, de acuerdo con el modelo habitual³.

El diagnóstico inicial se ha hecho mediante la sintomatología clínica sugestiva de hiperfunción tiroidea (nerviosismo, palpitaciones, sudación excesiva, cambio de carácter, mal rendimiento escolar, pérdida de peso, insomnio, aumento de la velocidad de crecimiento), junto con la exploración física orientadora (bocio difuso, exoftalmos, ligero temblor de manos, edema pretibial, soplo carotídeo) y con los datos analíticos plasmáticos confirmativos: tiroxina total (TT4) superior a 180 nmol/l, tiroxina libre (FT4) por encima de 25 pmol/l, y/o triyodotironina (T3) superior a 3,9 nmol/l y tirotrófina (TSH) por debajo de 0,3 mU/l, de acuerdo con el protocolo habitual actualizado recientemente⁴.

Una vez establecido el diagnóstico, se comenzó el tratamiento con fármacos antitiroideos de síntesis, habitualmente el metimazol, a la dosis de 0,5-1 mg/kg/día con un máximo de 30 mg, añadiendo levotiroxina sódica a la dosis de 2-3 µg/kg/día, cuando se detectaba una situación clinicobiológica de hipofunción tiroidea: síntomas sugestivos, con valores de tiroxina plasmática inferiores a 9,1 pmol/l y de TSH superiores a 4,5 mU/l.

Durante el primer trimestre de evolución, el control clínico y analítico ha sido mensual. A partir de ese momento, cada 3 meses hasta la introducción de la levotiroxina y, posteriormente, semestral. Las dosis de antitiroideos se han ido ajustando en función de dichos parámetros y se ha definido la remisión como la ausencia de signos de hipertiroidismo tras 6 meses de suspensión del antitiroideo y la curación cuando esta situación se prolongaba más de 2 años.

El análisis auxológico se expresa como desviación estándar (DE) a partir de los datos longitudinales de Sempé⁴, la valoración del desarrollo sexual secundario a partir del modelo habitual⁵, y la maduración ósea por medio del método numérico de Sempé y Pavía⁶. El cálculo del índice de Quetelet, por medio de la fórmula $P/T^2 \times 100$, se ha comparado con los datos de Rolland-Cachera et al⁷. El estudio de la imagen ha consistido en la realización de una ecografía tiroidea o gammagrafía tiroidea con ⁹⁹Tc en el momento del diagnóstico.

Desde el punto de vista analítico, la determinación de TT4 se ha realizado por medio de un *kit* comercial (RIA Premix Diagnostic Products Corp.), con unos valores de referencia de 88,0-130,0 nmol/l. Para la FT4 se ha empleado el RIA de Gamma Coat (Clinical Assays, INCSTAR),

siendo el intervalo de normalidad de 9,1-25 pmol/l. La T3 se ha determinado por el RIA Coat-a-Count (Diagnostic Products Corp.) y los valores normales son de 1,3-3,9 nmol/l. La TSH, obtenida a partir del método de IRMA-Pharmacia, tiene como valores de referencia 0,5-4,5 mU/l. Los anticuerpos antitiroideos, antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg) se han valorado por técnicas de hemaglutinación pasiva, considerando como positividad la cifra de 1/100 o de 35 U/l para los anti-TPO y de 1/10 o 45 U/l para los anti-Tg. Todos estos parámetros bioquímicos, a partir de 1996 se han determinado por quimioinmoluminiscencia mediante un método automatizado (Inmulite, Diagnostic Products Corp.). Por último, se ha procedido a la cuantificación de los anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAb) por medio de un radioreceptor-análisis (RRA,CIS), con un límite de normalidad inferior a 9,0 U/l.

Los resultados se presentan en porcentaje para los datos clínicos, y como promedio y desviación típica o error tipo para los valores bioquímicos. La comparación de valores se ha realizado por medio de la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, considerando como significativo un valor de $p = 0,05$. La correlación entre datos se ha hecho por medio del índice de Spearman.

RESULTADOS

Dentro del rango de edad previamente descrito, conviene señalar que 18 casos estaban por debajo de los 10 años de edad y seis de ellos se diagnosticaron antes de los 5 años. El cuadro clínico de los pacientes se presenta en la tabla 1. Puede observarse que todos los casos tenían un bocio difuso a la palpación. El exoftalmos, presente en 26 ocasiones, fue unilateral en 6 pacientes y del lado derecho exclusivamente. La pérdida de peso, tabulada, estaba presente en 31 pacientes. Las alteraciones del comportamiento se observaron en 22 pacientes, habiendo consultado tres de ellas por una anorexia nerviosa en el servicio de psiquiatría. Desde el punto de vista auxológico, el aumento de la velocidad de crecimiento, constatada en 8 ocasiones, sólo se detectó en los pacientes más jóvenes, a pesar de que una talla en el momento del diagnóstico (fig. 1) por encima de $+2\sigma$ se había puesto de manifiesto en 15 ocasiones (30,6%). La talla final, conocida en 12 casos, se sitúa entre 154,5 y 167,7 cm. El índice de Quetelet (fig. 2) señalaba que el 25% de las pacientes se situaban por encima del percentil 97 de la referencia. La maduración ósea (fig. 3) estaba situada por encima del límite superior de la normalidad en 20 pacientes (45,4%), teniendo una correlación positiva y significativa ($r = 0,98$; $p = 0,001$) con la talla al diagnóstico. La edad de la menarquia, conocida en 16 ocasiones ha oscilado entre 10 años y medio y 14 años y 10 meses. En todos los pacientes existía taquicardia, a la que se añadieron dos soplos funcionales y una onda T alta en el ECG, siendo el resto normal.

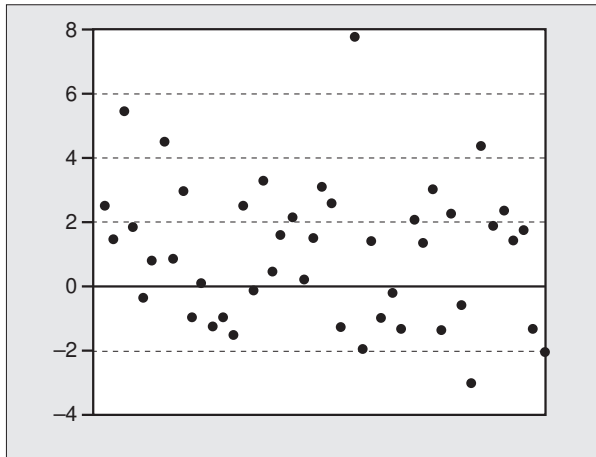


Figura 1. SDS de la talla. Diagnóstico.

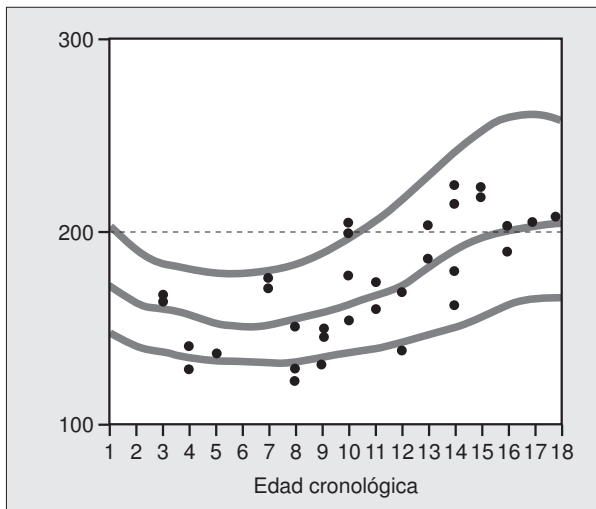


Figura 2. Índice de Quetelet. Niñas.

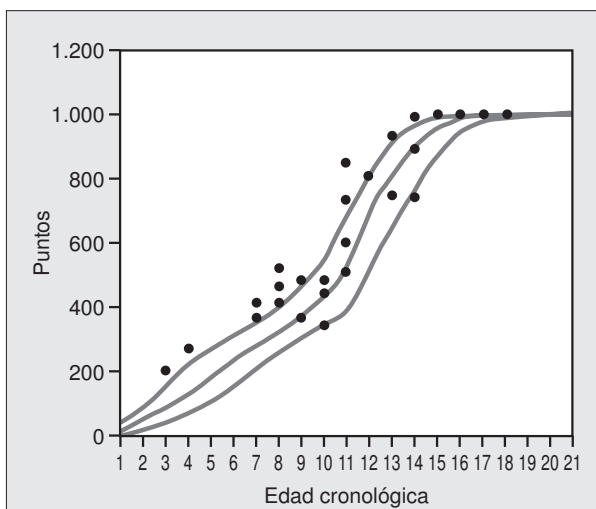


Figura 3. Maduración ósea. Niñas.

El estudio de la imagen por gammagrafía (24 casos) demostró en todos los pacientes una distribución homogénea del trazador, menos en un caso. En cambio, al practicar una ecografía tiroidea (25 casos), en 8 ocasiones se constató esta situación de heteroecogeneidad. En un paciente se detectó por ecografía la existencia de un nódulo, con valores de tiroglobulina de 67,4 nmol/l, con negatividad de los anticuerpos antitiroglobulina, cuyo diagnóstico anatomopatológico tras la hemitiroidectomía fue el de un carcinoma papilar, variante folicular, con micrometástasis al tejido tiroideo circundante.

En cuanto a las asociaciones con otras enfermedades, en un caso coexistía una hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica; en 4 casos una diabetes mellitus tipo 1, teniendo dos de ellos además un síndrome de Down (una niña y un niño); en otro caso existía un hiperandrogenismo ovárico y en otro una púrpura trombocitopénica.

En dos ocasiones hemos detectado la ingesta habitual de sal yodada durante los años previos al diagnóstico del hipertiroidismo.

Una niña de 4 años, 3 meses antes de la consulta, tuvo una fractura del pie derecho al dejarse caer por el tobogán de una piscina y chocar con la superficie del agua.

Los datos biológicos demuestran que la concentración plasmática (TT4 $282,41 \pm 8,8$ nmol/l; FT4 $62,98 \pm 1,2$ pmol/l y T3 $4,92 \pm 0,07$ nmol/l) supera de forma significativa el límite superior de la normalidad, estando la concentración plasmática de TSH por debajo del límite inferior de los valores de referencia, siendo en el 50% de los pacientes indetectable. Por supuesto, su correlación negativa con la tiroxina plasmática era altamente significativa ($p = 0,0001$). En todos los pacientes el título de anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa (TPO) fue positivo (1/450-6.400; 52-150 U/l). En 15 ocasiones los anticuerpos frente a la tiroglobulina fueron negativos. La determinación de anticuerpos frente al receptor de TSH (TRAb), realizada en 20 casos, ofreció de forma constante unas cifras elevadas ($33,23 \pm 1,95$ U/l).

Por lo que respecta al tratamiento, la actitud inicial consistió en la administración de antitiroideos de síntesis, metimazol en su mayoría (44 casos), carbimazol en 4 casos y carbonato de litio en el caso restante. En 3 ocasiones, y debido a intolerancia a la medicación (rubicundez facial, artralgias y neutropenia), hubo que modificar la terapéutica a propiltiouracilo, obteniéndolo a partir del protocolo de medicamentos extranjeros. No hemos detectado alteraciones de la función hepática durante el tiempo de empleo de la medicación antitiroidea. A esta medicación se ha añadido un betabloqueador en un tercio de los pacientes, durante un período de tiempo que no ha superado los 3 meses en ningún caso. Las dosis de levotiroxina, cuando se precisó (18 pacientes), fue la habitual de sustitución en el hipotiroidismo primario.

A lo largo del período de control, en 4 ocasiones se tuvo que recurrir a la cirugía para resolver el problema compresivo que representaba un bocio de gran tamaño. En 15 pacientes (34%) se ha conseguido la remisión total del hipertiroidismo, tras 2 años de la suspensión del antitiroideo, y en 3 casos se tuvo que modificar el primer antitiroideo a propiltiouracilo (obtenido a partir del protocolo correspondiente de medicamentos extranjeros), debido a fenómenos de intolerancia.

La baja tasa de remisiones tan sólo se ha podido relacionar con la existencia de bocios grandes y de forma no consistente con la positividad a largo plazo de los anticuerpos tipo TRAb o TSI.

DISCUSIÓN

El hipertiroidismo en la infancia y la adolescencia representa una afección patológica de carácter grave por sus repercusiones clínicas, y aproximadamente en un 90% de los casos se debe a una enfermedad de Graves-Basedow.

En la distribución de las edades cronológicas y del desarrollo puberal de nuestra casuística, que concuerda con la presentada en otras series. Existe un equilibrio entre los pacientes diagnosticados en situación prepupal y los que lo han sido en el curso de su desarrollo puberal. El predominio del sexo femenino es patente, puesto que la proporción ha sido de 8,6:1 con respecto a los niños, frecuencia similar a la descrita por algunos autores⁸.

Esta enfermedad puede asociarse a diabetes mellitus¹⁰, aunque no son muy frecuentes los casos descritos en la bibliografía. En estos pacientes la diabetes se inicia en forma de cetoacidosis¹¹, pero ello no ha sido así en nuestra experiencia. En un paciente se diagnosticó el hipertiroidismo de forma previa al de diabetes y en los otros tres fue en el curso de la enfermedad. Su asociación con la trisomía 21 es conocida¹⁰, y en nuestra casuística la presencia de dos pacientes así lo corrobora. En estas circunstancias, conviene ser cuidadosos y valorar la posibilidad de la existencia de un síndrome poliglandular autoinmune¹² asociado.

Por lo que respecta a la sintomatología clínica y a los signos obtenidos en la exploración física, nuestra población no difiere de lo reseñado por otras series¹³. El aumento de la velocidad de crecimiento y de la maduración óseas en edades tempranas¹⁴ no parece afectar a la talla final, tal como lo demuestra el hecho de que los 12 casos en que de momento se ha alcanzado ésta, se sitúa dentro de los límites normales. La distribución del índice de Quetelet, de acuerdo con la referencia normal, ha puesto de manifiesto que el diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow no implica la existencia de un paciente delgado, sino que por el contrario puede establecerse en pacientes cuyo peso sobrepasa el percentil 97 de la normalidad.

La distribución correcta de las edades de aparición de la menarquia parece indicar que esta enfermedad no interfiere con el desarrollo puberal, y tampoco el tratamiento instaurado.

Se ha indicado que en los pacientes con hipertiroidismo existe una reducción en la masa ósea¹⁵ que se recupera entre los 6 y los 9 meses del tratamiento antitiroideo, tras haber conseguido el eutiroidismo, y que ello no se favorece con la adición concomitante de calcitonina¹⁶. En nuestra experiencia, la paciente que tuvo la fractura tras un traumatismo mínimo confirma este hecho también en niños, y la evolución posterior apoya los resultados beneficiosos que tiene la normalización de la función tiroidea.

La existencia de nódulos tiroideos en el interior del bocio difuso, correspondiente a la enfermedad de Graves-Basedow, parece ser frecuente y se ha señalado que habitualmente representan la expresión benigna de los cambios inmunológicos de la glándula. Sin embargo, cuando el nódulo aparece en el curso del tratamiento, se impone un control cercano y riguroso¹⁸, habida cuenta del elevado riesgo de malignización¹⁹, siendo obligada la indicación quirúrgica. Dada la elevada malignidad de estos nódulos en el curso evolutivo, como lo ha demostrado nuestro caso, es aconsejable que en estos pacientes se realice una ecografía tiroidea anual, con objeto de detectar precozmente la aparición de un nódulo, que por su pequeño tamaño puede pasar desapercibido en la palpación externa.

El tratamiento de primera línea en Europa lo constituyen los antitiroideos de síntesis, siendo preferible el metimazol, por su bajo índice de efectos secundarios^{20,21}. Su efecto es comparable al del carbimazol, del que es el metabolito activo. La dosis inicial recomendada es 0,5 mg/kg/día, repartida en tres tomas, dada la corta vida media del preparado. Dicha dosificación conviene ir modificándola a intervalos de 3-6 semanas, en función de los hallazgos clínicos y biológicos. Puede añadirse el propranolol, a la dosis de 1 mg/kg/día, si existe un excesivo nerviosismo en el paciente²² o si la taquicardia es molesta. Ésta es la sistemática que hemos seguido en nuestros pacientes. Tan sólo en tres ocasiones se ha tenido que modificar a propiltiouracilo, por reacción adversa, controlando en este último caso el funcionalismo hepático de forma frecuente²³. Cuando se requiere una preparación rápida para la intervención quirúrgica posterior, ante la existencia de un bocio voluminoso o la sospecha de un incorrecto cumplimiento del tratamiento, puede recurrirse a otro tipo de medicaciones. Esta eventualidad, presente en uno de nuestros casos, obligó al empleo del carbonato de litio, con buenos resultados de frenación tiroidea rápida²⁴. En publicaciones recientes²⁵, se corrobora esta actitud terapéutica, que suele ser bien tolerada y efectiva.

En el año 1991 se publicó un trabajo²⁶ en el que se ponía de manifiesto que la asociación de antitiroideos

de síntesis y levotiroxina permitía reducir al 2% la incidencia de recidivas del hipertiroidismo tras 18 meses de evolución. Sin embargo, estudios posteriores no han podido reproducir estos resultados²⁷. Esta asociación terapéutica es habitual en la población infantojuvenil y las tasas de remisión son escasas, tal como se ha señalado en la bibliografía^{28,29}. Nuestra casuística no es una excepción a este hecho, y a pesar de que para algunos autores el tamaño del bocio y el índice de masa corporal son factores independientes de predicción favorable³⁰, para otros no sería así^{31,32} y tampoco lo hemos podido constatar en nuestra experiencia.

Ante la falta de respuesta terapéutica, habrá que recurrir a la segunda línea de tratamiento. En Europa se utiliza el abordaje quirúrgico, que en manos expertas tiene poco riesgo³³. En nuestros pacientes, las veces en las que hemos recurrido a ello, no se han producido complicaciones. Sin embargo, recientemente se va extendiendo el empleo de radioyodo para conseguir la curación del hipertiroidismo^{34,35}. En los 8 casos en los que se ha utilizado este tratamiento, siguiendo las normas adecuadas³⁶, en tan sólo una ocasión se ha producido una reacción ganglionar inflamatoria en un lado del cuello, que hubo que drenar; en el resto ha sido bien tolerado. La efectividad que hemos obtenido en nuestra casuística tal vez haya sido motivada por el empleo de metimazol o carbimazol como medicación antitiroidea, ya que se ha señalado³⁷ que dichas medicaciones no interfieren con la eficacia posterior del radioyodo, a diferencia de lo que ocurre cuando se utiliza el propiltiouracilo. Tal como se ha publicado, esta alternativa es fácil de aplicar, tiene un coste bajo y el riesgo de provocar efectos adversos es pequeño. La dosis a emplear es objeto de debate; con mayor experiencia al respecto ésta se podrá establecer de una forma más segura³⁸.

A partir de los datos reseñados en este trabajo, podemos deducir que la enfermedad de Graves-Basedow no es de difícil diagnóstico, que con el tratamiento médico se consiguen pocas remisiones completas, tal como se han definido, y que el yodo radiactivo se ofrece como una alternativa a utilizar tal vez como primera opción. No parecen existir parámetros definitivos de pronóstico de curación o recidiva de la enfermedad, aunque el mayor tamaño del bocio es un factor que predispone a la falta de resolución de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walfish PG, Tseng KH. Thyroid physiology and pathology. En: Collu R, Ducharme JR, Guyda HJ, editores. *Pediatric endocrinology*. Baltimore: Raven Press, 1989; 367.
2. Grüters A. Treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Horm Res* 1993; 49: 255-257.
3. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170-179.
4. Perrild H, Grüters A, Feldt U, Grant D, Martino E, Kayser L et al. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood. A European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 467-473.
5. Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot MP. *Auxologie, méthode et séquences*. París: Théraplix, 1979.
6. Sempé M, Pavía C. *Maduración ósea: método auxorradiográfico*. Madrid: Díaz de Santos, 1994.
7. Rolland-Cachera MF, Sempé M, Guillaud-Bataille M, Patois E, Péguinot-Guggenbuhl F, Fautrad V. Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 178-184.
8. Boiko J, Léger J, Raux-Demay MC, Cabrol S, LeBouc Y, Czerni-Chow P. Maladie de Basedow chez l'enfant: aspects cliniques et évolutifs. *Arch Pédiatr* 1998; 5: 722-730.
9. Barnes H, Blizzard RM. Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves' disease): thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr* 1977; 91: 313-320.
10. Friedman JM, Fialkow PJ. The genetics of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 7: 47-65.
11. Sidibe EH, Dia M, Toure-Sow H, Sow AM, Seck-Gassama SM, Ndoye R. Hyperthyroidism and diabetes mellitus: analysis of 10 african cases. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60: 33-39.
12. Yoshioka K, Ohsawa A, Yoshida T, Yokoh S. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with Graves' disease and idiopathic hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 643-646.
13. La Franchi S, Mandel S. Graves' disease and other forms of hyperthyroidism in infants and children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1996; 3: 101-109.
14. Schlesinger S, McGillivray MH, Munschauer RW. Acceleration of growth and bone maturation in childhood thyrotoxicosis. *J Pediatr* 1973; 83: 233-236.
15. Siddiqi A, Burrin JM, Noonan K, James I, Wood DF, Price CP et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Graves' disease and their value in predicting bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 753-759.
16. Jódar E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Quesada M, Luna JD, Olea N. Antiresorptive therapy in hyperthyroid patients: longitudinal changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1989-1994.
17. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Marechaud R, Barbier J. Basedow's disease and thyroid nodules. A common association. *Ann Chir* 1998; 52: 449-451.
18. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 1998; 8: 647-652.
19. Pellegreti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2805-2809.
20. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1751-1758.
21. Grüters A. Treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Horm Res* 1998; 49: 255-257.
22. Cheetham TD, Hughes IA, Barnes ND. Treatment of hyperthyroidism in young people. *Arch Dis Child* 1998; 78: 207-209.
23. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1727-1733.
24. Pavía C, Martín MR, Valls C, Palou A. Enfermedad de Graves-Basedow en la infancia: a propósito de un caso tratado con carbonato de litio. *An Esp Pediatr* 1980; 13: 1045-1046.

25. Benbassat CA, Molitch ME. The use of lithium in the treatment of hyperthyroidism. *Endocrinologist* 1998; 8: 383-387.
26. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease: effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991; 324: 947-953.
27. McIver B, Rae P, Beckett G, Wilkinson E, Gold A, Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med* 1996; 334: 220-224.
28. Gorton C, Sadeghi-Nejad A, Senior B. Remission in children with hyperthyroidism treated with propylthiouracil. *AJDC* 1987; 141: 1084-1086.
29. Karlsson FA. Childhood Graves' disease-remission rate and risk factors. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83: 1398.
30. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1719-1726.
31. Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, Givner ML, Lehman L, Reddy S et al. Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 814-818.
32. Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B, and the Thyroid Study Group. Graves' hyperthyroidism; treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2986-2993.
33. Rudberg C, Johansson H, Akerström G, Tuvemo T, Karlsson FA. Graves' disease in children and adolescents. Late results of surgical treatment. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 710-715.
34. Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of Graves' disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1998; 5: 288-295.
35. Cheetman TD, Wraight P, Hughes I, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people. *Horm Res* 1998; 49: 258-262.
36. Lazarus JH. Guidelines for the use of radioiodine in the management of hyperthyroidism: a summary. *J R Coll Phys (Londres)* 1995; 29: 464-469.
37. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of Iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 685-687.
38. Vilardell E. Tratamiento del hipertiroidismo con yodo 131: riesgo-beneficio. *Endocrinología* 1999; 46: 147-149.